

New amino acid salts of carprofen - useful as antiinflammatory agents and analgesics

Publication number: CH663788
Publication date: 1988-01-15
Inventor: ERNI WERNER DR; ZELLER MAX DR
Applicant: HOFFMANN LA ROCHE
Classification:
- **international:** *C07D209/88; C07D209/00*; (IPC1-7): C07D209/88; A61K31/40
- **European:** C07D209/88
Application number: CH19850000824 19850222
Priority number(s): CH19850000824 19850222

Report a data error here

Abstract of CH663788

Salts (I) of 6-chloro- α -methylcarbazole -2-acetic acid (II) with basic α -amino acids (III) are new. (II) is in racemic form (carprofen) and (III) is L-lysine or L-arginine. L-lysine rac-6-chloro- α -methylcarbazole-2-acetate (Ia) is specifically claimed. USE/ADVANTAGE - (I) are antiinflammatory (antirheumatic) agents and analgesics with higher activity and bioavailability than carprofen.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

CH 663 788 A5



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

CH 663 788 A5

Int. Cl.: C 07 D 209/88
A 61 K 31/40

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

PATENTSCHRIFT A5

① Gesuchsnummer: 824/85

② Anmeldungsdatum: 22.02.1985

④ Patent erteilt: 15.01.1988

⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.01.1988

⑦ Inhaber:
F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft,
Basel

⑦ Erfinder:
Erni, Werner, Dr., Basel
Zeller, Max, Dr., Kaiseraugst

⑤ Salze der 6-Chlor- α -methylcarbazol-2-essigsäure.

⑦ Neue Salze der 6-Chlor- α -methylcarbazol-2-essigsäure mit einer basischen α -Aminocarbonsäure haben antiinflammatorische, analgetische und antirheumatische Wirksamkeit.

PATENTANSPRÜCHE

1. Salze der 6-Chlor- α -methylcarbazol-2-essigsäure mit einer basischen α -Aminocarbonsäure.
2. Salze nach Anspruch 1 der rac-6-Chlor- α -methylcarbazol-2-essigsäure mit einer natürlich vorkommenden basischen α -Aminocarbonsäure, insbesondere mit L-Lysin oder L-Arginin.
3. Das rac-6-Chlor- α -methylcarbazol-2-essigsäure-L-lysinat, als Salz nach Anspruch 2.
4. Verfahren zur Herstellung der Salze nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die 6-Chlor- α -methylcarbazol-2-essigsäure mit einer basischen α -Aminocarbonsäure in einem Lösungsmittel umsetzt.
5. Pharmazeutisches Präparat auf der Basis eines Salzes nach einem der Ansprüche 1-3.
6. Verwendung der Salze nach einem der Ansprüche 1-3 zur Herstellung eines antiinflammatorischen, antirheumatischen und analgetischen Mittels.

BESCHREIBUNG

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Salze der 6-Chlor- α -methylcarbazol-2-essigsäure mit einer basischen α -Aminocarbonsäure, insbesondere zur Verwendung als antiinflammatorische, analgetische und antirheumatische Mittel, ein Verfahren zur Herstellung dieser Salze, pharmazeutische Präparate auf der Basis dieser Salze und die Verwendung dieser Salze zur Herstellung von antiinflammatorischen, analgetischen und antirheumatischen Mitteln.

Insbesondere betrifft die Erfindung die Salze der rac-6-Chlor- α -methylcarbazol-2-essigsäure (nachstehend als Carprofen bezeichnet) mit einer natürlich vorkommenden basischen α -Aminocarbonsäure. Bevorzugt sind die Salze mit L-Lysin oder L-Arginin, wie das Carprofen-L-lysinat.

Ausser Lysin und Arginin können Histidin und Ornithin als basische α -Aminocarbonsäuren genannt werden.

Die erfindungsgemässen Salze können dadurch hergestellt werden, dass man die 6-Chlor- α -methylcarbazol-2-essigsäure mit einer basischen α -Aminocarbonsäure in einem Lösungsmittel umsetzt.

Man kann eine Lösung oder Suspension der 6-Chlor- α -methylcarbazol-2-essigsäure (nachstehend die Säure genannt) oder der basischen α -Aminocarbonsäure mit einer Lösung oder Suspension der basischen α -Aminocarbonsäure bzw. der Säure versetzen. Dabei werden die Säure und die α -Aminocarbonsäure in äquimolaren oder einem davon abweichenden Verhältnis eingesetzt. Das entstandene Salz kann als Kristallisat, Lyophilisat oder in Lösung isoliert werden.

Als Lösungsmittel für die Säure kann man ein oder mehrere Niederalkanole oder Gemische davon mit halogenierten Kohlenwasserstoffen und/oder mit Äthern verwenden, und für die α -Aminocarbonsäuren Toluol oder, vorzugsweise, Wasser oder Gemische davon mit Niederalkanolen und/oder Äthern. Beispiele von Niederalkanolen sind Methanol und Äthanol, von halogenierten Kohlenwasserstoffen Methylchlorid, und von Äthern Tetrahydrofuran (THF).

Je nach Zusammensetzung des Lösungsmittelgemisches fällt das Salz direkt, oder nach Einengen der Lösung, oder nach Zugabe eines inerten Lösungsmittels aus. Alternativ kann das Salz als Destillationsrückstand, den man kristallisieren bzw. umkristallisieren kann, gewonnen werden. Als Lösungsmittel kann man hierbei Niederalkanole oder Wasser, oder Gemische davon mit Äthern oder ein Gemisch von Toluol mit einem Niederalkanol verwenden.

Zweckmässigerweise erfolgt die Kristallisation bei einer Temperatur zwischen -20 und $+50$ °C, vorzugsweise zwischen 0 °C und Raumtemperatur (RT), insbesondere bei RT, und das Einengen einer Salzlösung bei Normaldruck oder

reduziertem Druck bei einer Temperatur zwischen 0 und 50 °C und unter Rühren.

Die erfindungsgemässen Salze haben antiinflammatorische, analgetische und antirheumatische Wirkung und können somit als antiinflammatorische, analgetische und antirheumatische Mittel verwendet werden, wobei sie sich durch eine sehr niedrige ulcerogene Wirkung auszeichnen. Diese wertvollen pharmakologischen Aktivitäten können unter Verwendung von Standardmethoden bestimmt werden.

Im durch Phenylchinon induzierten Writhing-Test an der Ratte weist z.B. das Carprofen-L-lysinat (die Verbindung des nachstehenden Beispiels 1) einen ED_{50} von $2,1$ mg/kg p.o. auf. Im Vergleich zu diesem Lysinat sind die freie Säure, Carprofen, und das Natriumsalz davon wirkungsmässig unterlegen, weisen sie doch im gleichen Test einen ED_{50} von $8,6$ bzw. $4,7$ mg/kg auf.

Die akute Toxizität (Toxizität nach einmaliger oraler Verabreichung an Mäusen) beträgt $1250-2500$ mg/kg für das oben erwähnte L-Lysinat sowie für das entsprechende L-Argininat (dem Produkt von Beispiel 3).

Die erfindungsgemässen Salze weisen eine sehr hohe Bioverfügbarkeit auf, insbesondere im Vergleich mit der entsprechenden freien Säure. So ist z.B. bei rektaler Verabreichung die Bioverfügbarkeit von Carprofen-L-lysinat, gemessen in AUC (area under the curve, der Fläche unter der Kurve, die erhalten wird, wenn man die Konzentration der verabreichten Substanz im Plasma gegen die Zeitachse aufträgt) mehr als 40% höher als von Carprofen.

Die erfindungsgemässen Salze können als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche sie in Mischung mit einem für die parenterale und insbesondere die enterale Applikation geeigneten, pharmazeutischen organischen oder anorganischen inerten Trägermaterial, wie Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchsücker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole und Vaseline enthalten. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, z.B. als Tabletten, Dragées, Kapseln und insbesondere als Suppositorien; in halbfester Form, z.B. als Salben; oder in flüssiger Form, z.B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und/oder enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

Die Dosierung kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist natürlich in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen dürfte bei enteraler Verabreichung eine Tagesdosis von etwa $0,1$ bis 100 , vorzugsweise 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht angemessen sein. Einzeldosen enthalten z.B. etwa 20 bis 500 , vorzugsweise 50 bis 200 mg Wirksubstanz.

Beispiel 1

Zu einer Lösung von $82,12$ g ($0,3$ Mol) Carprofen in 600 ml Methanol wird eine Lösung von $48,24$ g L-Lysin ($0,33$ Mol) in 150 ml Wasser zugetropft. Man rührt während 1 Stunde. Dann wird die Lösung am Rotationsverdampfer solange eingedampft bis die Präzipitation beginnt (Badtemperatur 50 °C). Es werden $3,5$ l Äthanol (96%) zugegeben und es wird auf 4 °C abgekühlt. Nach 2 Stunden wird filtriert. Es resultieren 115 g ($91,3\%$) rac-6-Chlor- α -methylcarbazol-2-essigsäure-L-lysinat, Smp. $199-200$ °C (Zers.).

Beispiel 2

Einer Lösung von 10 g ($0,0365$ Mol) Carprofen in 100 ml Methylchlorid/Methanol ($1:1$, v/v) wird eine Lösung von $5,34$ g ($0,0365$ Mol) DL-Lysin in 100 ml Toluol zugegeben.

Man rührt bei RT während 1 Stunde, wobei langsam eine Fällung entsteht. Nach einer weiteren Stunde wird filtriert. Es resultieren 12,6 g (82%) rac-6-Chlor- α -methylcarbazol-2-essigsäure DL-lysinat, Smp. 234,5 °C (Zers.).

Beispiel 3

Einer Lösung von 10 g (0,0365 Mol) Carprofen in 100 ml Methylenchlorid/Methanol (1:1, v/v) wird eine Lösung von 6,36 g (0,0365 Mol) L-Arginin in 400 ml Methanol/Wasser/Tetrahydrofuran (2:1:1, v/v/v) zugegeben. Es wird während 1 Stunde bei RT gerührt. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer völlig eingengt, der Rückstand wird mit Toluol versetzt und das Lösungsmittel wird erneut abdestilliert. Der Rückstand wird aus Methanol/Äther umkristallisiert. Man erhält 15,5 g (94,8%) rac-6-Chlor- α -methylcarbazol-2-essigsäure-L-argininat, Smp. 231,5 °C (Zers.).

Beispiel 4

In an sich bekannter Weise wurden galenische Präparate folgender Zusammensetzung hergestellt:

a) Tabletten		
Carprofen-lysinat	153,4 mg	
Pulverisierter Milchzucker	124,6 mg	
Weisse Maisstärke	50,0 mg	25
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg	
Carboxymethylstärke (Natriumsalz)	10,0 mg	
Magnesiumstearat	2,0 mg	
	<hr/>	
	350,0 mg	30

b) Kapseln		
Carprofen-lysinat	76,7 mg	
Kristalliner Milchzucker	30,0 mg	
Pulverisierter Milchzucker	10,0 mg	
Weisse Maisstärke	27,3 mg	
Talk	5,0 mg	
Magnesiumstearat	1,0 mg	
	<hr/>	
	150,0 mg	
c) Suppositorien auf lipophiler Basis		
Carprofen-lysinat	153,4 mg	
Fettartige Grundmasse auf Glyceridesterbasis	q.s. ad suppos.	
	I pro adult.	
d) Suppositorien auf hydrophiler Basis		
Carprofen-lysinat	115,1 mg	
Nicht-ionogene Emulgatoren auf Basis von Polyäthylenglykol- und Polyoxyäthylen-polyoxypropylen-Polymeren	q.s. ad suppos.	
	I pro adult.	